

Atrial arrhythmias and measurement of the wavelength in a chronic dog model

Citation for published version (APA):

Rensma, P. L. (1987). *Atrial arrhythmias and measurement of the wavelength in a chronic dog model*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19870123pr>

Document status and date:

Published: 01/01/1987

DOI:

[10.26481/dis.19870123pr](https://doi.org/10.26481/dis.19870123pr)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

The purpose of the study presented in this thesis was to evaluate the usefulness of the wavelength of the atrial impulse as an index of the vulnerability to atrial tachy-arrhythmias. Reentry forms the pathophysiological basis of the far majority of these arrhythmias. Chapter I discusses the factors which affect the occurrence of reentry; they are described in short here. The wavelength of the impulse (the product of refractory period and conduction velocity) determines the minimal size of a reentrant circuit. Therefore, the size of an area of conduction block required to set up a reentrant circuit is proportional to the wavelength. When the wavelength of a premature impulse is long, a large area of conduction block is needed to make the impulse reenter. On the other hand, when the wavelength is short small areas of block may suffice for the initiation of reentrant circuits. Since conduction block is more likely to occur in small areas than in a large portion of the myocardium, the inducibility of reentrant arrhythmias seems to be directly related to the length of the cardiac impulse. The wavelength is also thought to play a major role in the occurrence of atrial fibrillation. This arrhythmia is based on the simultaneous existence of multiple wavefronts which randomly reenter and wander chaotically through the atrium. A short wavelength will highly favour the occurrence of fibrillation, because the resulting small circuit size allows the existence of more circuits in a given tissue mass, thereby decreasing the chance of their simultaneous extinction.

We tested the hypothesis that the wavelength of the impulse is an important determinant for the initiation of atrial arrhythmias in a chronically instrumented, conscious dog model (see chapter II). Electrodes were implanted on the atria, with which refractory period (RP), conduction velocity (CV) and wavelength (WL) could be simultaneously measured at four different atrial sites (the right and left part of Bachmann's bundle and the right and left atrial free wall). This animal model offers the opportunity to directly correlate changes in the measured electrophysiological variables to the inducibility of various atrial tachy-arrhythmias.

We studied the effects of several interventions clinically known to affect the vulnerability to atrial arrhythmias. For example, during programmed electrical stimulation of the heart, atrial arrhythmias can

often be induced by rapid pacing or early premature beats. In chapter III we report that these changes in rate and rhythm caused a decrease of both RP and CV, resulting in a shortening of the wavelength from 46% to 55%. Early premature beats often elicited atrial tachy-arrhythmias. Three different types of arrhythmias were distinguished: 1. rapid repetitive responses (RRR), 2. atrial flutter and 3. atrial fibrillation. To determine which of the three variables (RP, CV and WL) gives the best indication for the vulnerability to these arrhythmias, we investigated the effects of several interventions on these parameters and the related occurrence of RRR, atrial flutter and atrial fibrillation.

One of the factors studied was a variation in autonomic tone (chapter IV). High vagal activity resulted in a marked decrease of both refractory period and wavelength, and was associated with a strong proneness to atrial fibrillation. On the other hand, blockade or attenuation of parasympathetic influence by atropine or treadmill exercise prolonged the refractory period and wavelength, and often coincided with interruption or prevention of atrial fibrillation. Vagal tone also affected spatial differences in refractory period. Spatial dispersion of refractoriness was highest during total autonomic blockade and lowest during a physiologically high vagal tone, due to a stronger vagal influence on areas with a long intrinsic RP (right atrium). In contrast to these marked effects of parasympathetic influence, variation in sympathetic tone caused only minor changes in all variables.

Furthermore, the actions of four cardiac drugs (propafenone, lidocaine, quinidine, d-sotalol) were studied (chapter V). These drugs all profoundly increased the refractory period. However, because of their different action on the conduction velocity, also their effect on the wavelength varied strongly. Both propafenone and lidocaine depressed intra-atrial conduction to such extent that their prolonging effect on refractoriness was counter-balanced, resulting in an unchanged wavelength. This absence of effect on the atrial wavelength was associated with an unchanged vulnerability to atrial tachy-arrhythmias. The two other drugs which lengthened RP, quinidine and d-sotalol, exhibited much less or no depressant effect on CV and therefore strongly prolonged the wavelength. Both drugs featured powerful anti-arrhythmic properties. The last cardioactive agent tested, ouabain, caused a small reduction of the atrial wavelength and exhibited no anti-arrhythmic properties.

In chapter VI we describe the results of a statistical method (discriminant analysis), which we used to determine which of the three electrophysiological properties was the best index for the vulnerability of the atrium to the different arrhythmias. It turned out that it was hazardous to predict atrial susceptibility to these arrhythmias on the basis of the value of either RP or CV (predictive power 48% and 38%, respectively). However, the wavelength turned out to be a more reliable index for the vulnerability to various reentrant atrial arrhythmias (predictive power 75%), with a high sensitivity (88-100%) and specificity (80-96%). Despite wide variations in RP and CV by the various interventions, constant critical wavelength values could be identified for the vulnerability to the different arrhythmias. The critical WL for the initiation of RRR was 12 cm, atrial flutter occurred with a WL shorter than 10 cm, while atrial fibrillation could be induced when the WL was less than 8 cm. It is estimated that at this latter WL the atrial surface area of the dogs used in this study permits the simultaneous existence of about 7 circuits. This number fits with other studies, which indicate that at least 6 wavelets must be synchronously present for fibrillation to be stable. It is speculated that this balance between atrial surface area and wavelength plays a critical role in the well-known difference in susceptibility to atrial fibrillation between mammals of varying size.

Chapter VII gives a general discussion on the correlation between the wavelength and atrial arrhythmias, and the significance of the wavelength for reentrant mechanisms. Furthermore, we discuss the relationship between wavelength, tissue mass and vulnerability to atrial fibrillation, and the clinical significance of the wavelength.

We conclude that the wavelength is a major determinant for the atrial vulnerability to varying reentrant arrhythmias. To test cardiac drugs for anti-arrhythmic properties, their effect on the wavelength should be assessed. Although we did not study other factors, like electrophysiological and structural abnormalities which may also be important in the pathogenesis of clinical atrial arrhythmias, we believe that measurement of the wavelength can be an important tool in the search for effective anti-arrhythmic therapy in patients.

often be induced by rapid pacing or early premature beats. In chapter III we report that these changes in rate and rhythm caused a decrease of both RP and CV, resulting in a shortening of the wavelength from 46% to 55%. Early premature beats often elicited atrial tachy-arrhythmias. Three different types of arrhythmias were distinguished: 1. rapid repetitive responses (RRR), 2. atrial flutter and 3. atrial fibrillation. To determine which of the three variables (RP, CV and WL) gives the best indication for the vulnerability to these arrhythmias, we investigated the effects of several interventions on these parameters and the related occurrence of RRR, atrial flutter and atrial fibrillation.

One of the factors studied was a variation in autonomic tone (chapter IV). High vagal activity resulted in a marked decrease of both refractory period and wavelength, and was associated with a strong proneness to atrial fibrillation. On the other hand, blockade or attenuation of parasympathetic influence by atropine or treadmill exercise prolonged the refractory period and wavelength, and often coincided with interruption or prevention of atrial fibrillation. Vagal tone also affected spatial differences in refractory period. Spatial dispersion of refractoriness was highest during total autonomic blockade and lowest during a physiologically high vagal tone, due to a stronger vagal influence on areas with a long intrinsic RP (right atrium). In contrast to these marked effects of parasympathetic influence, variation in sympathetic tone caused only minor changes in all variables.

Furthermore, the actions of four cardiac drugs (propafenone, lidocaine, quinidine, d-sotalol) were studied (chapter V). These drugs all profoundly increased the refractory period. However, because of their different action on the conduction velocity, also their effect on the wavelength varied strongly. Both propafenone and lidocaine depressed intra-atrial conduction to such extent that their prolonging effect on refractoriness was counterbalanced, resulting in an unchanged wavelength. This absence of effect on the atrial wavelength was associated with an unchanged vulnerability to atrial tachy-arrhythmias. The two other drugs which lengthened RP, quinidine and d-sotalol, exhibited much less or no depressant effect on CV and therefore strongly prolonged the wavelength. Both drugs featured powerful anti-arrhythmic properties. The last cardioactive agent tested, ouabain, caused a small reduction of the atrial wavelength and exhibited no anti-arrhythmic properties.

In chapter VI we describe the results of a statistical method (discriminant analysis), which we used to determine which of the three electrophysiological properties was the best index for the vulnerability of the atrium to the different arrhythmias. It turned out that it was hazardous to predict atrial susceptibility to these arrhythmias on the basis of the value of either RP or CV (predictive power 48% and 38%, respectively). However, the wavelength turned out to be a more reliable index for the vulnerability to various reentrant atrial arrhythmias (predictive power 75%), with a high sensitivity (88-100%) and specificity (80-96%). Despite wide variations in RP and CV by the various interventions, constant critical wavelength values could be identified for the vulnerability to the different arrhythmias. The critical WL for the initiation of RRR was 12 cm, atrial flutter occurred with a WL shorter than 10 cm, while atrial fibrillation could be induced when the WL was less than 8 cm. It is estimated that at this latter WL the atrial surface area of the dogs used in this study permits the simultaneous existence of about 7 circuits. This number fits with other studies, which indicate that at least 6 wavelets must be synchronously present for fibrillation to be stable. It is speculated that this balance between atrial surface area and wavelength plays a critical role in the well-known difference in susceptibility to atrial fibrillation between mammals of varying size.

Chapter VII gives a general discussion on the correlation between the wavelength and atrial arrhythmias, and the significance of the wavelength for reentrant mechanisms. Furthermore, we discuss the relationship between wavelength, tissue mass and vulnerability to atrial fibrillation, and the clinical significance of the wavelength.

We conclude that the wavelength is a major determinant for the atrial vulnerability to varying reentrant arrhythmias. To test cardiac drugs for anti-arrhythmic properties, their effect on the wavelength should be assessed. Although we did not study other factors, like electrophysiological and structural abnormalities which may also be important in the pathogenesis of clinical atrial arrhythmias, we believe that measurement of the wavelength can be an important tool in the search for effective anti-arrhythmic therapy in patients.

SAMENVATTING

Onder normale omstandigheden klopt het hart met een frekwentie van ongeveer 70 slagen per minuut in rust tot 180 slagen per minuut tijdens zware inspanning. De elektrische prikkel die aanzet tot het samentrekken van het hart ontstaat in een klein groepje gespecialiseerde cellen (sinusknoop), gelegen in de hartboezem (atrium). Daarna spreidt de elektrische activatiegolf zich met een dusdanig hoge snelheid uit over de hartboezems dat de hartspiercellen bijna gelijktijdig geprikkeld worden. In de elektrische verbinding tussen de boezems en de kamers van het hart (de AV knoop) ondervindt de activatiegolf enige vertraging, waarna de golf zich ook met hoge snelheid over de kamers (ventrikels) verspreidt. Zodra de grenzen van het hart bereikt zijn dooft de activatiegolf uit. Het gevolg van deze bijna synchrone activatie van de hartspiervezels is een krachtige contractie van het hart. Echter onder bepaalde omstandigheden kan het normale ritme van het hart verstoord worden, waarbij het zowel te langzaam als te snel kan gaan kloppen. Soms kan het ritme zo snel worden dat de normale pompfunctie van het hart sterk achteruitgaat met als gevolg een tekortschietende bloedvoorziening in het lichaam. Behalve te snelle regelmatige ritmes zijn er ook nog ritmestoornissen (arrhythmieën) waarbij de synchronisatie tussen de hartspiervezels verloren is gegaan (fibrilleren). In dat geval trekken de vezels snel en onafhankelijk van elkaar samen waardoor de hartboezems of -kamers als geheel stilstaan en er geen bloed meer wordt uitgepompt. Als dit in de boezems optreedt leidt dit tot een verminderde pompfunctie van het hart en een verhoogde kans op embolieën (bloedproppen), terwijl kamerfibrilleren plotselinge hartdood tot gevolg heeft.

In een groot aantal gevallen is de oorzaak van deze ritmestoornissen gelegen in het feit dat de activatiegolf niet uitdooft na iedere hartslag, maar gevangen wordt in een cirkelpad waarin de elektrische impuls eindeloos kan ronddraaien (reentry). De tijd tussen twee hartslagen is dan gelijk aan de omlooptijd van deze cirkelbeweging en kan erg kort zijn. Reentry wordt vaak geprovoceerd door een prikkel die vlak na een vorige, nog normale hartslag ergens in het hart ontstaat (extrasystole). Of zo'n extrasystole aanleiding geeft tot reentry hangt af van twee factoren. Ten eerste moet er

in het hart een gebiedje zijn dat de elektrische activatiegolf van de extrasystole niet voortgeleidt (blokgebied), maar waar de golf zodanig omheen gedwongen wordt dat de impuls weer op z'n punt van oorsprong uitkomt. Ten tweede moet op het moment van aankomst van de activatiegolf het punt van oorsprong weer prikkelbaar zijn. Dit laatste hangt af van de tijd die het weefsel nodig heeft om weer prikkelbaar te worden (refractaire periode) en van de geleidingssnelheid van de activatiegolf. Komt de activatiegolf na de omweg om het blokgebied te vroeg aan op z'n punt van oorsprong, door een hoge geleidingssnelheid en/of een lange refractaire periode, dan is dit punt nog niet prikkelbaar en dooft de golf uit. In dat geval treedt dus geen reentry op. Is echter de geleidingssnelheid traag en/of de refractaire periode kort, dan is het oorsprongspunt wel weer prikkelbaar na de rondgang van de activatiegolf om het blokgebied en kan de cirkelbeweging zich eindeloos herhalen. De combinatie van die twee grootheden wordt uitgedrukt in de golflengte van de elektrische impuls (golflengte = geleidingssnelheid x refractaire periode). De golflengte is dus de afstand die de activatiegolf aflegt in de tijd die het hartspierweefsel nodig heeft om weer een nieuwe golf te kunnen voortgeleiden, en is daarom gelijk aan de omtrek van het kleinst mogelijke reentry circuit. Naarmate de golflengte kleiner is zal reentry gemakkelijker kunnen optreden. Is echter de golflengte erg groot, dan is er ook een groot blokgebied nodig om cirkelbeweging mogelijk te maken. Omdat de aanwezigheid van zo'n groot blokgebied erg onwaarschijnlijk is, zal een lange golflengte reentry verhinderen. Aangezien fibrilleren waarschijnlijk berust op het gelijktijdig bestaan van een aantal reentry circuits, is ook voor het al of niet optreden van deze ritmestoornis de golflengte van cruciaal belang. Hoe kleiner de golflengte, en dus de afmetingen van de circuits, hoe meer circuits er simultaan aanwezig kunnen zijn in het hart en hoe kleiner de kans op het gelijktijdig uitdoven van al die circuits.

De hypothese dat een korte golflengte het optreden van arrhythmieën bevordert, terwijl een lange golflengte ze stopt en voorkomt hebben wij getoetst in het atrium van chronisch geïnstrumenteerde, wakkere honden. Daartoe werden electrodes geïmplanteerd op het atrium, waarmee tegelijkertijd de refractaire periode, geleidingssnelheid en golflengte van de impuls gemeten konden worden. Door elektrische prikkels via de elektrodes aan het hart toe te dienen was het mogelijk het hartritme van buitenaf te regelen

en op gewenste tijdstippen extrasystoles op te wekken. Het grote voordeel van dit chronische hondemodel is dat veranderingen in de gemeten grootheden direkt gecorreleerd kunnen worden aan het optreden van ritmestoornissen.

Het effect van een aantal factoren die bij patienten de vatbaarheid voor boezemritmestoornissen beïnvloeden, hebben we in ons model onderzocht. Zo is het bekend dat snelle hartritmes en vroege extrasystoles het optreden van boezemritmestoornissen kunnen bewerkstelligen. Wij vonden dat deze ritmeveranderingen gepaard gingen met een afnemen van zowel refractaire periode als geleidingssnelheid, leidend tot een golflengte verkorting van 46% tot 55%. Door de vroege extrasystoles werden vaak ritmestoornissen opgewekt. Drie verschillende soorten werden onderscheiden: 1. een rijtje spontane extrasystoles, Rapid Repetitive Responses (RRR); 2. boezemfladderen, een zeer snel (350-700 slagen/minuut) maar regelmatig ritme; 3. het nog snellere en volledig onregelmatige boezemfibrilleren. Om uit te zoeken welke van de drie grootheden (refractaire periode, geleidingssnelheid en golflengte) het belangrijkste was voor het al dan niet optreden van de verschillende ritmestoornissen, hebben we hun waarde met behulp van verscheidene interventies gemanipuleerd en vergeleken met de opwekbaarheid van RRR, boezemfladderen of boezemfibrilleren.

Een van de middelen daartoe was het variëren van de activiteit van het autonome zenuwstelsel. Een sterke activiteit van de nervus vagus (de zenuw die in rust de basale functies van het lichaam bestuurt), zoals aanwezig wanneer de hond slaapt, gaf een verkorting van de refractaire periode en de golflengte en viel samen met een gemakkelijke opwekbaarheid en langdurig aanhouden van boezemfibrilleren. Aan de andere kant, vermindering of blokkade van vagale invloed door de hond te wekken en op een tredmolen te laten lopen, gaf een verlenging van refractaire periode en golflengte en resulteerde vaak in het stoppen en voorkomen van atrium-fibrilleren.

Verder werd het effect van vier verschillende geneesmiddelen (propafenon, lidocaine, quinidine en d-sotalol) onderzocht. Al deze middelen veroorzaken een sterke verlenging van de refractaire periode. Maar omdat de invloed op de geleidingssnelheid varieerde, was ook het effect op de golflengte (het produkt van de eerste twee) wisselend. Zowel lidocaine als propafenon vertraagden de geleidingssnelheid van de activatiegolf zo sterk, dat het effect van de refractaire periode verlenging teniet werd gedaan en de golflengte onveranderd bleef. Ook de opwekbaarheid van ritmestoornissen

werd niet beïnvloed door deze stoffen en ze waren meestal niet in staat boezemfladderen of fibrilleren te stoppen. Quinidine en d-sotalol daarentegen hadden veel minder of geen effect op de geleidingssnelheid en daarom resulteerde hun refractaire periode verlengende werking in een sterke vergroting van de golflengte. Beide stoffen waren zeer effectief in zowel het stoppen als het voorkomen van boezemritmestoornissen.

Met behulp van een statistische methode (discriminant analyse) hebben we onderzocht welke van de drie gemeten variabelen nu het beste de vatbaarheid voor de verschillende ritmestoornissen onder al die wisselende omstandigheden aangeeft. Het bleek dat de waarde van noch de refractaire periode noch de geleidingssnelheid een goede indicatie is voor het al of niet opwekbaar zijn van de verschillende arrhythmieën (voorspellende waarde respectievelijk 48% en 38%). De golflengte echter bleek een betrouwbaardere index voor de opwekbaarheid van boezemritmestoornissen te zijn (voorspellende waarde 75%), met een zeer hoge sensitiviteit (88-100%) en specificiteit (80-96%). Onder alle omstandigheden was de golflengte waarbij de verschillende ritmestoornissen ontstonden constant. Deze kritische golflengte bedroeg 12 cm voor RRR, 10 cm voor boezemflutter en 8 cm voor boezemfibrilleren. De verhouding tussen deze laatste golflengte en de beschikbare boezemoppervlakte is zodanig dat ongeveer 7 circuits tegelijk in het atrium aanwezig kunnen zijn. De wisselende verhouding tussen atrium oppervlakte en golflengte verklaart waarschijnlijk de verschillende vatbaarheid voor fibrilleren tussen diersoorten van wisselende grootte. In kleine diersoorten is het maximale aantal circuits en de gevoeligheid voor fibrilleren laag, terwijl voor grote diersoorten het omgekeerde geldt.

De conclusie van deze studie is dat de golflengte een cruciale rol speelt in het al dan niet optreden van boezemritmestoornissen. Een korte golflengte verhoogt hun opwekbaarheid, terwijl een lange golflengte het optreden van deze ritmestoornissen voorkomt. Om de doeltreffendheid van geneesmiddelen voor de behandeling van boezemritmestoornissen te beoordelen, dient daarom het effect van deze middelen op de golflengte onderzocht te worden.